

## 偽性低アルドステロン症 I 型

金子一成

### はじめに

偽性低アルドステロン症 (pseudohypoaldosteronism : PHA) は、アルドステロン分泌と腎糸球体機能には異常を認めないにもかかわらず、遠位尿細管でのミネラルコルチコイドに対する反応性低下に起因するナトリウム再吸収障害によって、低ナトリウム血症、高カリウム血症、代謝性アシドーシスを呈する稀な遺伝性疾患で、塩類喪失所見を認める I 型 (PHA type I) と塩類喪失を認めず高血圧を呈する II 型 (PHA type II : Gordon 症候群) に分けられる。

PHA type I は 1958 年に Cheek と Perry によって初めて報告<sup>1)</sup>されて以来、今日までに 100 例以上の症例がある<sup>2)</sup>。本症は家族性に発症し、常染色体優性または常染色体劣性の遺伝形式をとる例と、家族集積性のない散発例がある。

常染色体優性遺伝形式をとるものはミネラルコルチコイド受容体 (mineral corticoid receptor : MR) の異常が、また、常染色体劣性遺伝形式をとるものはアミロライド感受性上皮型ナトリウムチャネル (epithelial sodium ( $\text{Na}^+$ ) channel : ENaC) の異常が原因と考えられている。臨床的に前者は腎症状のみを呈するため腎型とよばれ軽症であるが、後者は多臓器において塩類喪失を呈し、全身型 (あるいは多臓器型) とよばれ重症である。これらのほかに、閉塞性尿路疾患や膀胱尿管逆流現象を有する新生児・乳児が尿路感染症を合併したときにみられる一過性の PHA もある<sup>3)</sup>。

本稿では PHA type I について、1) 腎皮質集合管細胞におけるアルドステロンの作用機序、2) 腎型 PHA type I の病因と臨床、3) 全身型 PHA type I の病因と臨床、4) 典型的な腎型 PHA type I の症例呈示、の順に概説する。

### 腎皮質集合管細胞におけるアルドステロンの作用機序<sup>4~6)</sup>

アルドステロンは腎皮質の集合管細胞に作用し、ナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) の再吸収促進、カリウムイオン ( $\text{K}^+$ ) および水素イオン ( $\text{H}^+$ ) の分泌促進作用を発揮する。PHA の病態理解のために、以下にこれらのイオンの輸送について分子レベルの機序を述べる。

図に示すように、まずアルドステロンは集合管細胞の細胞質に存在する MR に結合し、MR のシャペロン蛋白の解離を起こす。シャペロンが解離すると、アルドステロンと複合体を形成した MR は核内に移行し、DNA に結合し、さまざまな遺伝子、特に SGK1 (serum and glucocorticoid-regulated kinase-1) などの転写調節を行う。その結果、SGK1 が Nedd4L (neural precursor cell-expressed, developmentally down-regulated 4-like) のリン酸化を介して ENaC を細胞表面に移動させ、活性化し、ナトリウムの吸収を促進する。細胞内に吸収されたナトリウムは血管側で  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase によって血管内に取り込まれる<sup>6)</sup>。以上のように、アルドステロンによる集合管細胞でのナトリウム再吸収においては、MR と 2 つの膜蛋白 (ENaC および  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase) が重要な役割を担っている<sup>7)</sup>。しかし PHA type I の病態に関与するのは MR と ENaC のみである。これは、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase が細胞内外のナトリウムおよびカリウムの濃度勾配を形成する細胞機能にとって必須のポンプであり、この蛋白に異常が生じた場合、致命的となるからである。

一方、集合管細胞は  $\text{K}^+$  分泌によってカリウムバランスを調節し、 $\text{H}^+$  の分泌によって酸塩基平衡の調節も行っている。アルドステロン作用によって ENaC を介したナトリウム再吸収が促進すると、陽イオンである  $\text{Na}^+$  が細胞内へ移動し、その結果、集合管の管腔内電位は細胞内に比べて陰性になる。この管腔内の負電位によって陽イオンである

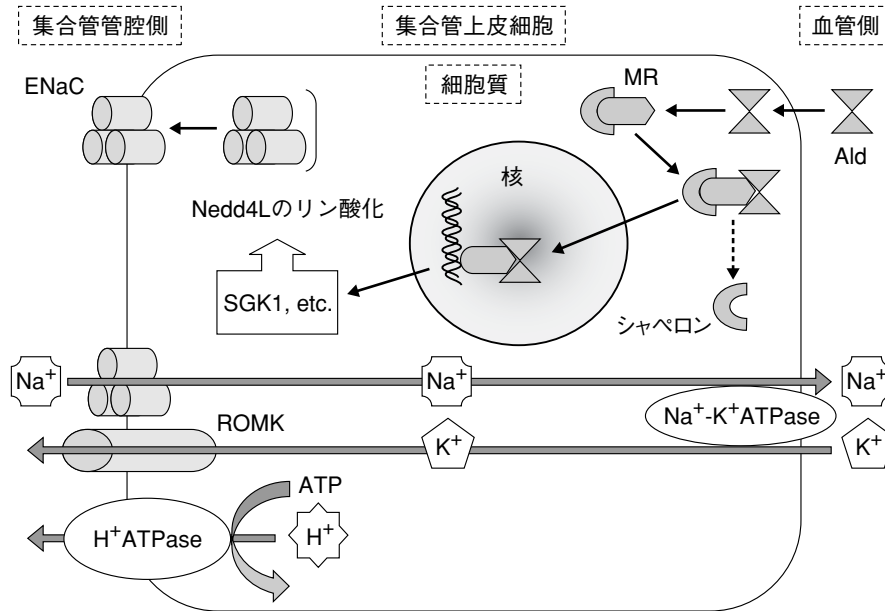


図 腎皮質集合管細胞でのアルドステロンによるナトリウム再吸収機構

①アルドステロンは、集合管細胞の細胞質に存在する MR に結合し、シャペロンの解離を起こす、②シャペロンが解離し、アルドステロンと結合した MR は核内に移行、DNA に結合し、SGK1 などの転写調節を行う、③SGK1 などが ENaC を活性化し、上皮細胞表面に移動させナトリウム吸収を促進する、④細胞内に吸収されたナトリウムは血管側で  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$  で血管内に取り込まれる。

Ald : aldosterone, ENaC : epithelial sodium ( $\text{Na}^+$ ) channel, MR : mineral corticoid receptor, Nedd4L : neural precursor cell-expressed, developmentally down regulated 4-like, ROMK : renal outer medullary potassium channel, SGK1 : serum and glucocorticoid- regulated kinase-1 (文献 5, 6 より引用, 一部改変)

$\text{K}^+$ や $\text{H}^+$ の分泌が促進される。この際、 $\text{K}^+$ は ROMK (renal outer medullary potassium channel) と呼ばれるカリウムチャンネルによって、 $\text{H}^+$ は  $\text{H}^+\text{ATPase}$  によって尿細管腔へ分泌される。したがって、アルドステロンの作用が低下すると、 $\text{K}^+$ や $\text{H}^+$ の分泌低下が起き、高カリウム血症や代謝性アシドーシスを呈する。近年、ROMK の異常によって起こる Bartter 症候群 II 型の患者が新生児期に PHA type I と診断されるという例が報告されている<sup>8,9)</sup>。Bartter 症候群も PHA type I と同様、高レニン血症や高アルドステロン血症を呈するが、Bartter 症候群は通常、低カリウム血症を示すことから PHA とは区別できる。しかし、Bartter 症候群 II 型で新生児期に高カリウム血症を呈する例があるため PHA type I と診断されてしまうことがある。したがって、PHA type I と診断しても、経過観察中に低カリウム血症を認めた場合や  $\text{NaCl}$  の補充に十分な反応がみられない場合には注意が必要である<sup>8)</sup>。

## 腎型 PHA type I の病因と臨床

### 1. 症状・検査所見

新生児期・乳児期の早期に脱水、体重増加不良、体重減少、嘔吐で発症する。胎児期からすでに尿量が多く羊水過多を認めることも多い。汗や唾液の電解質組成は正常である。検査データ上は高カリウム血症、低ナトリウム血症、高クロール血症性代謝性アシドーシスを示す。低ナトリウム血症、高カリウム血症にもかかわらず尿中ナトリウム排泄量は多く、尿中カリウム排泄量は低値である。血漿レニン活性と血中アルドステロン濃度は高値を呈する。症状は比較的軽く、3 歳過ぎから食塩 ( $\text{NaCl}$ ) の投与も不要となる。散発例が多いが、家族発症例の場合は常染色体優性の遺伝形式をとる(表)。

### 2. 病因

1998 年、Geller らによって PHA type I の散発例 1 家系および常染色体優性遺伝例 4 家系に MR の遺伝子である *NR3C2* (遺伝子座 4q31.1) に異常が存在することが報告され

表 偽性低アルドステロン症 I 型 (PHA type I) の分類とその原因

		腎型 PHA type I	全身型 PHA type I		
遺伝形式		常染色体優性	常染色体劣性		
罹患臓器		腎臓	腎臓, 汗腺, 唾液腺, 大腸, 肺		
臨床像	発症時期と予後	生後数週～数カ月で発症し, 3 歳頃までに軽快	新生児期に発症し, 終生持続		
	症状	哺乳力低下, 発育の遅れ, 嘔吐, 脱水, ショック, 低血圧			
検査所見		高カリウム血症, 低ナトリウム血症, 代謝性アシドーシス, 血漿レニン活性高値, 血中アルドステロン高値			
病因		ミネラルコルチコイド受容体 (MR) のハプロ機能不全 または優性阻害 (dominant negative) 効果	アミロライド感受性 上皮型ナトリウムチャネル (ENaC) の機能喪失		
責任遺伝子		<i>NR3C2</i>	<i>SCNN1A</i>	<i>SCNN1B</i>	<i>SCNN1G</i>
遺伝子座		4q31.1	12q13.31	16q12.1	16q12.1
遺伝子産物		MR	ENaC αサブユニット	ENaC βサブユニット	ENaC γサブユニット

(文献 2, 5, 6 より引用, 一部改変)

てから<sup>10)</sup>すでに 50 以上の変異が報告されている。変異部位は遺伝子全体に及び、ナンセンス変異, 点変異, フレームシフト, スプライス変異と多岐にわたるが, 変異の種類と臨床像の関連 (genotype- phenotype association) は明確になっていない<sup>6)</sup>。

本症では MR の機能異常によりアルドステロンの生理作用が欠如するため, 腎からナトリウムが尿中へ漏出し, カリウムの分泌は抑制され, 塩類喪失による低血圧を呈する。その結果, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が活性化する。しかし本症の臨床症状は成長とともに改善を示す。この理由として, 1) ENaC の機能がアルドステロンのみで調節されていないこと, 2) 近位尿細管機能の発達に伴ってナトリウム保持能が改善すると考えられること, 3) 加齢とともに食事中的ナトリウム含量が増加していくこと, などがあげられる<sup>5,6)</sup>。実際, アルドステロンの生合成異常による先天性低アルドステロン症においても, 年長になるにつれて症状は軽快することが知られており, アルドステロン以外の物質による ENaC の調節機構の存在が示唆されている。また, 新生児・乳児期のナトリウム摂取源である母乳は, ナトリウム含有量が低いため, この時期はナトリウム保持のためのアルドステロンの役割が大きいが, 成長に伴い食物中のナトリウム含量は多くなり, アルドステロンに対する依存性が低下することも自然治癒傾向に関与しているのかもしれない。

### 3. 治療

1 日当たり 3~10 g (ナトリウムとして 51~170 mEq) の

NaCl 投与で低ナトリウム血症は改善する。検査データの改善に伴い臨床症状も軽快する。後述する症例のように, 多くの例では 1~3 歳までに NaCl の投与も不要となる<sup>6)</sup>。

## 全身型 PHA type I の病因と臨床

### 1. 症状・検査所見

腎型よりも早く, 大半が新生児期に発症する。臨床症状は腎型よりも重症であり, 血清カリウムは 10 mEq/L を超えることもある。ENaC は, 腎臓のほか汗腺, 唾液腺, 大腸上皮細胞や肺にも発現しており, これらの組織でのナトリウムの吸収に関与している (表)。このため, 全身型 PHA type I では汗, 唾液, 大腸分泌液, 肺胞液でもナトリウムが失われる。全身型 PHA type I の症例で, 頻回の気道感染を合併するものが報告されている<sup>11)</sup>が, これは, 気道粘膜上皮の ENaC 機能低下で粘膜表面の水分量が過剰になるためと考えられている。血液検査所見は腎型 PHA type I と同様である。遺伝性を認める場合は常染色体劣性遺伝形式である (表)。

### 2. 病因

全身型 PHA type I は ENaC の遺伝子異常が原因である。すなわち, 患者で認められる遺伝子変異を有する ENaC はナトリウム輸送能が低下している (機能喪失型変異)。ENaC は類似した構造を有する α, β, γ という 3 つのサブユニット (アミノ酸配列での相同性は約 35%) により構成される多量体で, それぞれのサブユニットの異常が報告

されている<sup>12~14)</sup>。アルドステロンの各標的器官に発現し、ENaCを介したナトリウム輸送はナトリウム再吸収の律速段階と考えられている。 $\alpha$ サブユニット遺伝子は12番染色体短腕上に、 $\beta$ および $\gamma$ サブユニット遺伝子は16番染色体短腕上に存在する(表)。

### 3. 治療

NaClの補充のみでは不十分な症例が多く、重篤な高カリウム血症が存在する場合にはイオン交換樹脂あるいは透析によるカリウム除去が必要となる。腎型と異なり生涯を通じて治療が必要となる。通常、外因性ミネラルコルチコイドに対しては不応性である。

#### 典型的な腎型 PHA type I の症例呈示

症例は6カ月の男児である。主訴は嘔吐と体重減少で、既往歴や家族歴に特記すべきことはない。在胎週数39週、3,424gで仮死なく満期正常分娩で出生し、母乳哺育で栄養されていた。生後5カ月頃から1日1回の嘔吐が出現し、徐々に回数が増えてきた。そして体重減少(4カ月時6,900g→6カ月時6,550g)を認めたため、精査加療目的で近医から当科へ紹介入院となった。

入院時の現症では、成長障害(身長62.4cm: -2.0SD; 体重6,360g: -1.8SD)、低体温(体温35.8°C)、低血圧(83/52mmHg)および多呼吸(呼吸数44/分)、頻脈(心拍数148bpm)を認めた。意識は清明であったが、ツルゴールの軽度低下を認めた。皮膚の色素沈着は認められなかった。

入院時検査所見では低ナトリウム血症(血清Na濃度108mEq/L)、高カリウム血症(血清K濃度7.3mEq/L)を認めたが、多呼吸による呼吸性代償のため代謝性アシドーシスは明らかではなかった(pH7.42, PCO<sub>2</sub>27.1mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>16.4mEq/L)。血漿レニン活性は111ng/mL/hr(正常: 2.58±1.41)、血中アルドステロン濃度は1,682ng/L(正常: 17.37±9.63)と高レニン血症、高アルドステロン血症を認めたが、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)は14pg/mL(正常: 17.37±9.63)、17-OHPは0.6ng/mL(正常: 1.65±0.73)と正常範囲であった。

以上の臨床経過と検査所見から“腎型PHA type Iによる慢性に経過した脱水症”と診断した。低ナトリウム血症の補正のために当初はソリタ T 1 号液<sup>®</sup>(Na 90 mEq/L, K 0 mEq/L, Cl 70 mEq/L)による経静脈輸液を行った。また高カリウム血症に対してはサルプタモール吸入療法<sup>15)</sup>を行った。その結果、1週間で電解質異常は正常化し体重増加がみられたため、経静脈輸液を中止した。その後は市販の経

口補水液・OS-1ゼリー<sup>®</sup>(Na 50 mEq/L, K 20 mEq/L, Cl 50 mEq/L; 大塚製薬工場)でNaを5mEq/kg/day程度投与し2週間後に退院となった。外来での経過観察では電解質濃度は常に正常範囲で、体重増加も良好であった。2歳時にはほぼ年齢相当の体重と身長にまで回復し、3歳からはNaClの補給も中止したが、血清電解質濃度や成長発育に異常を認めていない。後日、患児のリンパ球を用いて検討したENaC遺伝子とMR遺伝子には変異を認めなかった。

#### おわりに

MRとENaCの構造や機能が分子レベルで解明されたことによってPHA type Iは近年急速にその病態や病因が明らかとなる一方で、同一の遺伝子変異を有する家系のなかでも疾患の重症度が全く異なる例があること<sup>6)</sup>、常染色体優性遺伝を呈する患者の発症機序が必ずしもハプロ機能不全では説明できない例があること<sup>16)</sup>や、すべてのPHA type Iの患者においてMR遺伝子変異やENaCの遺伝子変異が見出されるわけではないこと、など今後の検討課題も少なくない。

また最近の研究で、MRは心臓、血管内皮細胞や大脳の内馬にもその局在が認められており、それらの部位でのMR異常による影響についても解明が進められている<sup>17)</sup>。

利益相反：申告すべきものなし

#### 文献

- Cheek DB, Perry JB. A salt wasting syndrome in infancy. Arch Dis Child 1958; 32: 252-256.
- 内田健三. 偽性低アルドステロン症. ホルモンと臨床 1999; 47: 129-136.
- Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castillo G. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. J Pediatr 1983; 103: 375-380.
- 五十嵐 隆. 偽性低アルドステロン症 I 型. 五十嵐隆(編) 小児の血液電解質異常の臨床. 東京: 診断と治療社, 1998: 121-125.
- 関根孝司. 偽性低アルドステロン症 I 型, II 型. 小児内科 2001; 33: 513-517.
- Riepe FG. Clinical and molecular features of type I pseudohypoaldosteronism. Horm Res 2009; 72: 1-9.
- Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. Kidney Int 1999; 56: 1606-1622.
- 神田杏子, 野津寛大, 橋村裕也, 飯島一誠, 松尾雅文. 偽性低アルドステロン症 I 型. 日児腎誌 2009; 22: 123-125.
- Nozu K, Fu XJ, Kaito H, Kanda K, Yokoyama N, Przybyslaw

- Krol R, Nakajima T, Kajiyama M, Iijima K, Matsuo M. A novel mutation in KCNJ1 in a Bartter syndrome case diagnosed as pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1219-1223.
10. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, Schifter S, Bayer M, Chang SS, Lifton RP. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 279-281.
  11. Hanukoglu A, Bistrizter T, Rakover Y, Mandelberg A. Pseudohypoaldosteronism with increased sweat and saliva electrolyte values and frequent lower respiratory tract infections mimicking cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 752-755.
  12. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC, Lifton RP. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 1996 ; 12 : 248-253.
  13. Schaedel C, Marthinsen L, Kristoffersson AC, Kornfalt R, Nilsson KO, Orlenius B, Holmberg L. Lung symptoms in pseudohypoaldosteronism type 1 are associated with deficiency of the alpha-subunit of the epithelial sodium channel. *J Pediatr* 1999 ; 135 : 739-745.
  14. 安達昌功, 立花克彦, 朝倉由美, 阿部修司, 中江 淳, 田島敏広, 藤枝憲二. ENaC- $\alpha$ サブユニット遺伝子異常によって引き起こされた全身型の偽性低アルドステロン症 I 型 (PHA 1) の 1 例. *ホルモンと臨床* 2000 ; 48 : 967-971.
  15. 藤永周一郎, 金子一成, 鈴木與志晴, 稲崎久美, 大瀧理佐子, 大友義之, 山城雄一郎. 高カリウム血症に対するサルブタモール吸入療法. *小児科臨床* 2004 ; 57 : 1709-1714.
  16. Kanda K, Nozu K, Yokoyama N, Morioka I, Miwa A, Hashimura Y, Kaito H, Iijima K, Matsuo M. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1 with a novel splice site mutation in MR gene. *BMC Nephrol* 2009 ; 10 : 37.
  17. 新井桂子, 芝崎 保. ミネラルコルチコイド受容体異常に起因する疾患. *日本臨床* 2002 ; 60 : 361-366.